Über

Chinazolin- und Indazolsynthesen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

der hohen philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

von

S. Küttner

aus

Heidelberg.

Heidelberg.
Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.
1891.

Über

Chinazolin- und Indazolsynthesen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

der hohen philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

von

S. Küttner

aus

Heidelberg.

Heidelberg.
Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.
1891.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535709_0068

Seiner lieben Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet

vom

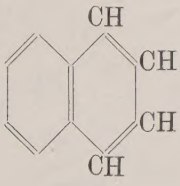
Verfasser.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. O. Fischer, in dessen Laboratorium vorliegende Arbeit vollendet wurde, für das rege Interesse, mit der er die Arbeit verfolgte, meinen besten Dank auszusprechen.

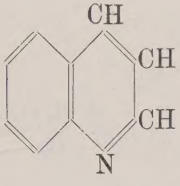
Ebenso fühle ich mich zu grossem Danke Herrn Privatdozent Dr. C. Paal gegenüber verpflichtet, auf dessen Anregung und unter dessen vielfacher Unterstützung diese Arbeit vollendet wurde.

Einleitung.

Das in neuerer Zeit bearbeitete Gebiet der Chinazoline steht in naher Beziehung zu demjenigen des Chinolins und seiner Abkömmlinge. Wie dieses vom Naphtalin durch Ersatz einer Methingruppe durch N abgeleitet wird:

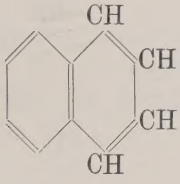


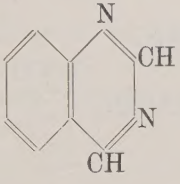
Naphtalin



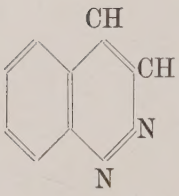
Chinolin

kann als Stammsubstanz der Chinazoline ein Naphtalin angesehen werden, in dem zwei in demselben Ring befindliche zu einander in Meta-Stellung stehende Methine durch zwei Stickstoff-Atome substituirt sind:

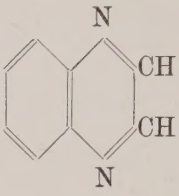




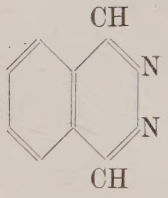
Ausser dem Chinazolin bestehen wie die Strukturformel zeigt drei verschiedene Isomere:



Cinnolin

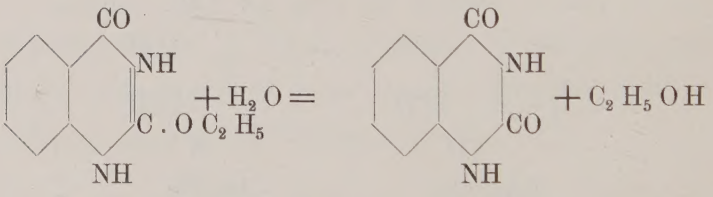


Chinoxalin



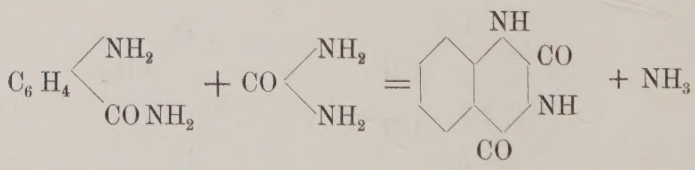
Opiazin

Am meisten ist von diesen vier Isomeren wohl in neuester Zeit über das Chinazolin gearbeitet worden, nachdem seit der Entdeckung des ersten Chinazolinderivats durch Peter Griess[1]) 1869 auf diesem Gebiete ein Stillstand eingetreten war. Dieser Forscher erhielt durch Einleiten von Cyan in eine alkoholische Lösung von o-Amidobenzoësäure einen Körper, den er Benzoylharnstoff nannte und der durch Kochen eines intermediär gebildeten Produktes mit HCl entsteht:



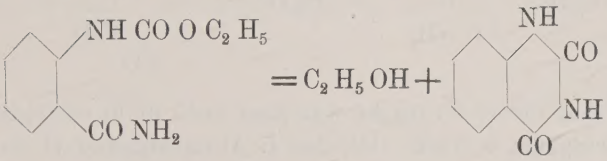
Ebendieses Chinazolinderivat stellte in neuester Zeit Abt[2]) auf zwei verschiedene Arten dar:

1) aus Amidobenzamid und Harnstoff:

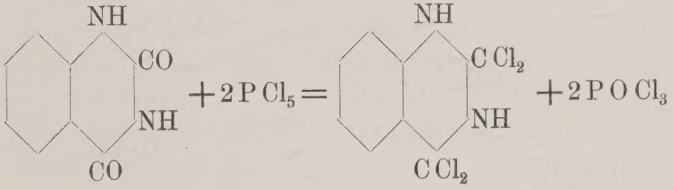


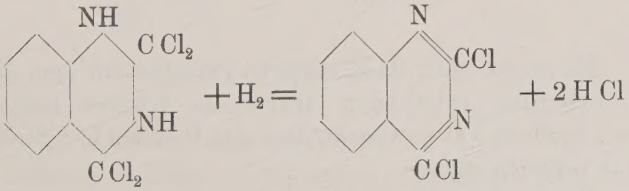
[1]) Ber. II., 415; Ber. XI., 1985.
[2]) Journ. f. pr. Ch., Bd. 39, S. 140.

2) durch innere Condensation des Carboxaethyl-o-Amidobenzamid:



Durch diese Synthesen war auch die Constitution des Körpers aufgeklärt. Bei Einwirkung von PCl_5 gelangte er zu einem Dichlorchinazolin, doch konnte durch Reduction desselben das Chinazolin selbst nicht erhalten werden.



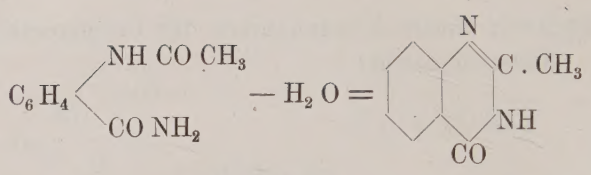


Schon vor Abt hatte Weddige[1]) ebenfalls durch innere Condensation ähnliche o-haltige Verbindungen erhalten.

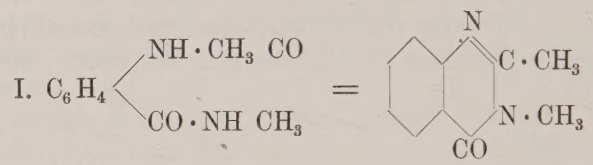
Als Ausgangsmaterial benutzte er bei seinen Untersuchungen o-Amidobenzamid; dieses wurde acetylirt und daraus ein Anhydrid nach folgender Gleichung dargestellt:

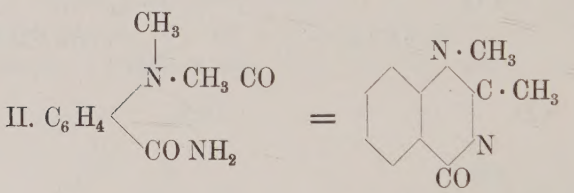
---

[1]) Journ. f. pr. Ch., Bd. 36, S. 141.



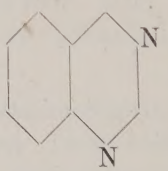
Aus dieser Synthese war aber noch nicht ersichtlich, an welchem N-Atom sich das H-Atom angelagert hatte. Er stellte darum die beiden möglichen Methyläther auf folgende Weise dar:





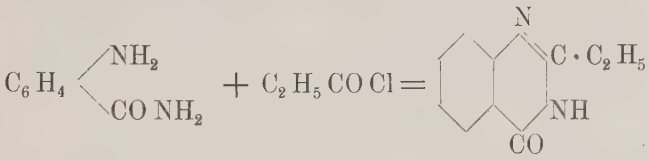
Es zeigte sich, dass ersteres Produkt mit dem durch Methylierung erhaltenen fraglichen Körper identisch war, dadurch war bewiesen, dass das H-Atom in γ-Stellung sich befinden müsse.

Weddige, welcher den Ring

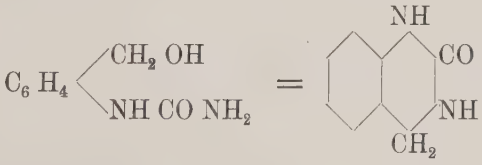


znerst als „Chinazolin“ bezeichnete, führte nämlich zur Vereinfachung der Nomenklatur der Derivate des Chinazolins ein Schema ein und bezeichnete das dem Benzolkerne benachbarte N-Atom mit α etc.

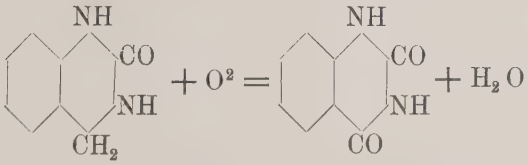
Des o-Amidobenzamids als Ausgangsmaterial bediente sich auch Körner[1]), welcher auf dasselbe Benzoylchlorid nach folgender Gleichung einwirken liess:



Eine neue Methode wurde von Söderbaum und Widmann[2]) zur Darstellung von sauerstoff- und schwefelhaltigen Chinazolinen aufgefunden. Sie gingen vom o-Amidobenzylalkohol aus, dessen Harnstoff- und Thioharnstoffderivate leicht in Chinazolinbasen übergehen; sie gelangten auf diesem Wege zum Tetrahydroketochinazolin, Tetrahydrophenylketochinazolin und entsprechenden S-haltigen Derivaten. So geht z. B. Oxytolylharnstoff beim Erwärmen in salzsaurer Lösung in ein inneres Anhydrid über:

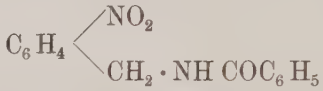


Dieses β-Keto-γ-δ-Dichydrochinazolin geht durch Erhitzen und Oxydation mit Chromsäure in den von P. Griess dargestellten Benzoylharnstoff über:

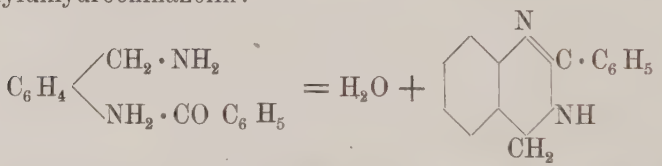


[1]) Journ. f. pract. Ch. Bd. 36 St. 155.
[2]) Ber. XXII. S. 1665.

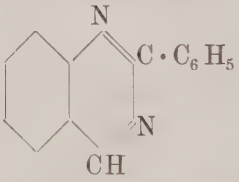
S. Gabriel[1]) gelang in neuester Zeit ebenfalls die Synthese von Chinazolinderivaten. Er ging bei seinen Untersuchungen vom o-Amidobenzylamin aus und erhielt einerseits Amidoverbindungen mit offenen Ketten, andererseits Chinazolinderivate. Zunächst stellte er o-Nitrobenzylbenzamid



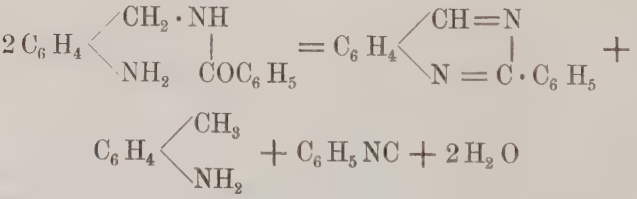
dar, das durch Reduction in die Amidoverbindung übergeführt wurde. Das o-Amidobenzylbenzamid gab bei der Destillation nicht nach folgender Gleichung ,β-Phenyldihydrochinazolin:



sondern das um 2 H-Atome ärmere Phenylchinazolin:

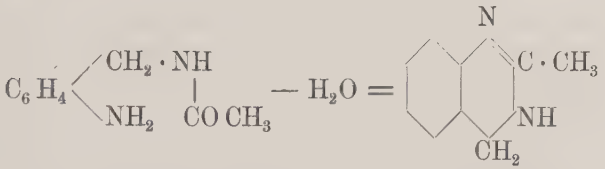


Jedoch konnte bei der Destillation kein freier Wasserstoff nachgewiesen werden, hingegen aber Toluidin, Benzonitril und H_2O, wonach Gabriel den Verlauf der Reaction nach folgender Gleichung deutete:

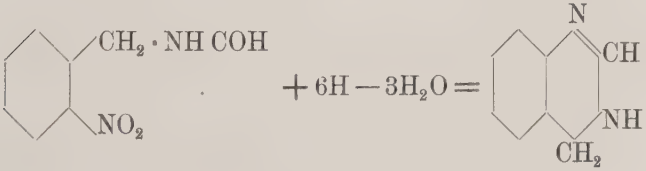


[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXIII. 2814.

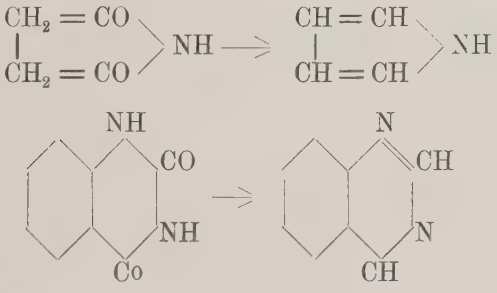
Dagegen bildete sich bei der Destillation von o-Amidobenzylacetamid das β-Methyl-γ-δ-Dihydrochinazolin:



Durch Reduction des o-Nitrobenzylformamids gelang es sogar, das Dihydrochinazolin selbst darzustellen. Hier verläuft der Prozess glatt unter Anhydridbildung. Die Ringschliessung erfolgt nach folgender Gleichung:

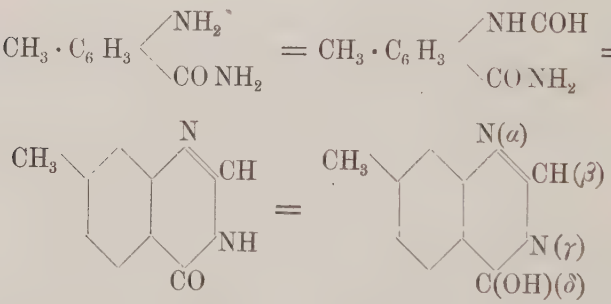


v. Niemlowski[1]) ging von der Ansicht aus, man könne den von P. Griess dargestellten Benzoylharnstoff durch Zinkstaubdestillation in das freie Chinazolin überführen, wobei er sich dachte, der Prozess könne ähnlich wie bei der Umwandlung von Succinylimid in Pyrrol verlaufen:

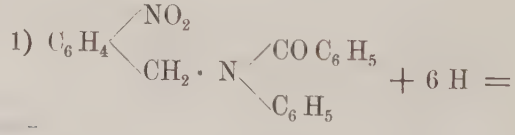


[1]) J. f. pr. Ch., Bd. 40, St. 1.

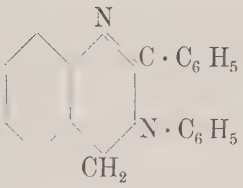
Er stellte sich den nächsten Homologen des Benzoylharnstoffes dar, indem er das o-Nitro-p-toluidin nach der Sandmeyer'schen Reaction in o-Nitro-p-tolunitril überführte, dieses dann mit Sn und HCl reducirte und durch Verseifung zur m-Homoanthranilsäure gelangte; durch Zusammenschmelzen mit Harnstoff kam er zum nächsten Homologen des Benzoylharnstoff, konnte diesen aber nicht durch Destillation mit Zinkstaub in das Chinazolin überführen. Dagegen erhielt er bei der Verseifung des o-Amido p-Tolunitrils das o-Amido p-Toluylamid; dieses wurde formylirt und geht das entstandene Formylprodukt direct über in δ-Oxy-m-Toluchinazolin.



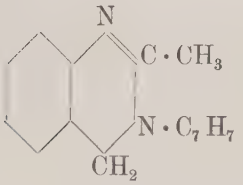
Lellmann und Stickel[1]) gingen vom o-Nitrobenzylchlorid aus, liessen auf dieses Anilin resp. Toluidin einwirken, behandelten dann die entstandenen Körper mit Benzoësäureanhydrid resp. Essigsäureanhydrid und glaubten dann, durch Kochen mit Zinn und HCl in essigsaurer Lösung zu Chinazolinderivaten nach folgender Gleichung gelangt zu sein:



[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XIX. 1604.



2) $C_6H_4 \begin{cases} NO_2 \\ CH_2 \cdot N \begin{cases} CO\,CH_3 \\ C_7H_7 \end{cases} \end{cases} + 6\,H =$



Die Versuche von Söderbaum und Widmann[1]) ergaben aber, dass sich durch die Reduction keine Anhydrobasen gebildet haben, sondern die NO_2-Gruppen lediglich zu Amidogruppen reducirt worden sind.

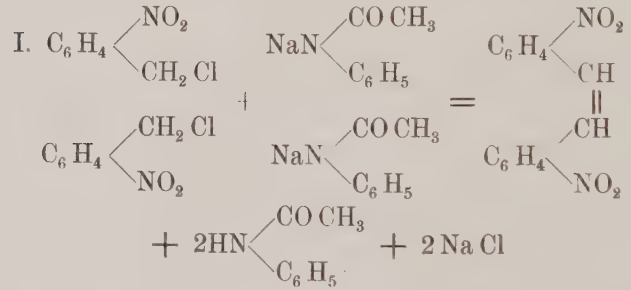
Sie gehen zunächst vom o-Nitrobenzyl-p-toluidin aus und erhalten durch Reduction dieses Körpers o-Amidobenzyl-p-toluidin, das ganz genau in seinen Eigenschaften mit dem von Lellmann und Stickel erhaltenen β-Methyl-γ-Tolyldihydrochinazolin übereinstimmt. Sie beweisen nun, dass bei der Reduction mit Zinn und HCl durch den verseifenden Einfluss der HCl der Acetylrest abgespalten und die NO_2-Gruppe zur Amidogruppe reducirt worden sei.

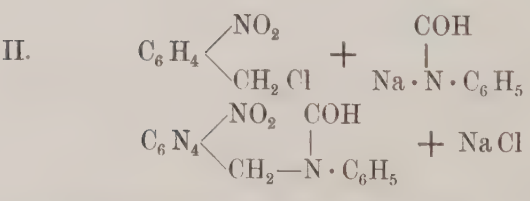
Im ersteren Falle stimmte der von Lellmann und Stickel als β-γ-Phenyldihydrochinazolin bezeichnete Körper mit dem von Söderbaum und Widmann durch Reduction erhaltenen o-Amidobenzylbenzoylanilid überein und muss daher hier der Benzoylrest nicht verseift worden sein.

[1]) Ber. XXIII. St. 2183 und 2187 und 2933.

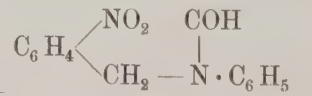
Sehr eigentümlich ist jedenfalls das verschiedene Verhalten dieser Körper bei der Reduction, besonders, da es gleichzeitig Paal und Kreeke gelang, das durch Acetyliren von o-Nitrobenzylanilin erhaltene Produkt durch Reduction mit Zinn und HCl in das betreffende Chinazolinderivat überzuführen.

Die ersten sauerstofffreien Chinazolinbasen sind von C. Paal und M. Busch[1]) auf synthetischem Wege dargestellt worden. Sie liessen Natracetanilid und Natriumformanilid auf o-Nitrobenzylchlorid einwirken; während sich im ersten Falle nur o-Dinitrostilben bildet, verläuft im letzteren die Reaction in gewünschtem Sinne, indem sich unter Bildung von NaCl der Formanilidrest an die durch Cl frei werdende Affinität bindet:

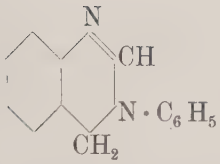




Durch Reduction mit Zinn und HCl in alkoholischer Lösung geht o-Nitrobenzylformanilid unter Wasseraustritt in γ-Phenyl δ-dihydrochinazolin über:



[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXII. 2683.



$+ 3H_2O$

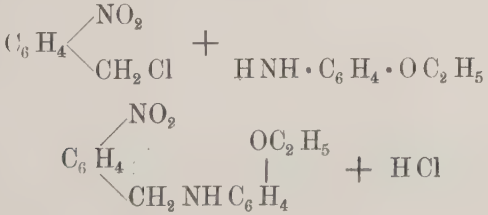
Dieser Körper bildet schön krystallisirende Salze durch Addition an das in α-Stellung stehende N-Atom, während das in γ befindliche wegen der acidificirenden Eigenschaft der Phenylgruppe seine säurebindende Kraft verloren hat. Durch Reduction geht die Dihydrobase unter Addition von 2 Atomen Wasserstoff in Phenyltetrahydrochinazolin über, das als Träger einer Imidgruppe in Nitroso- und Acetylderivate übergeführt werden kann. Dagegen sind seine Salze sehr unbeständig.

Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht ein δ-Ketochinazolin, das aber ebenfalls sehr unbeständige Salze bildet und mit Hydrazin unter H_2O-Abspaltung in Phenylhydrazochinazolin übergeht.

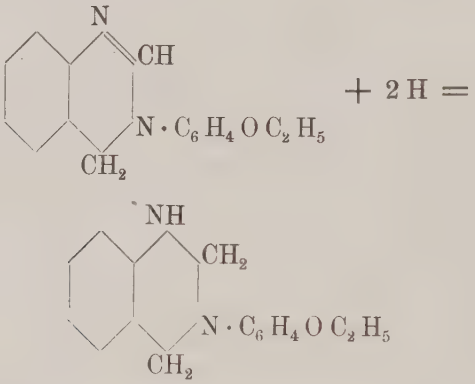
Ebenso verlief die Condensation mit p-Toluidin in gewünschtem Sinne, während mit o-Toluidin wegen der Unreinheit seines Vorkommens im Handel keine so günstigen Resultate erzielt werden konnten.

In der folgenden Arbeit soll die Condensation von o-Nitrobenzylchlorid mit Aethern des Anilins näher besprochen werden.

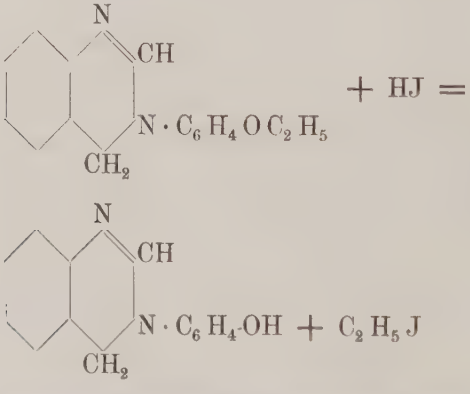
Als Basen wurden p-Phenetidin und p-Anisidin angewandt. Beide reagiren glatt mit o-Nitrobenzylchlorid unter Bildung entsprechender o-nitrobenzylirter Verbindungen nach folgender Gleichung:



Durch Kochen mit Ameisensäure erhielt ich die Formylverbindungen, die durch Reduction mit Zinn und HCl die entsprechenden Dihydrobasen lieferten. Ebenso wie Phenyldihydrochinazolin liefern diese Körper die entsprechenden Tetrahydrochinazoline. (Da das p-Anisidin nur in geringer Menge zur Verfügung stand, konnten die Derivate desselben nicht so eingehend untersucht werden.)

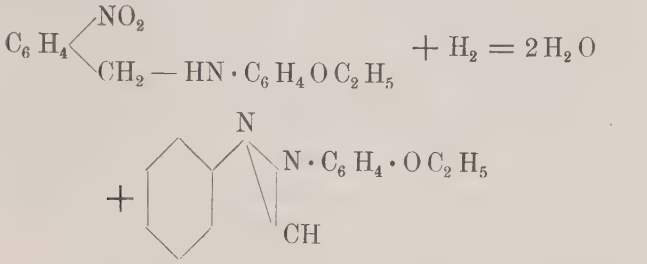


Durch Verseifung der Aethergruppe mit HJ gelangte ich zu phenolartigen Derivaten:

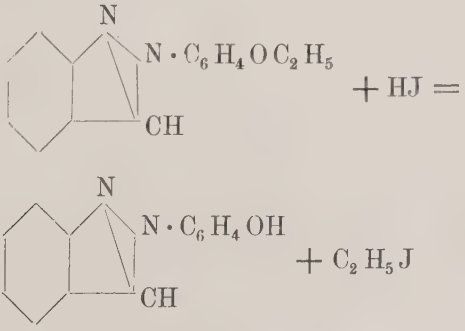


Sehr interessant verläuft die Reduction des o-Nitrobenzyl-p-Phenetidins in saurer Lösung; es entsteht

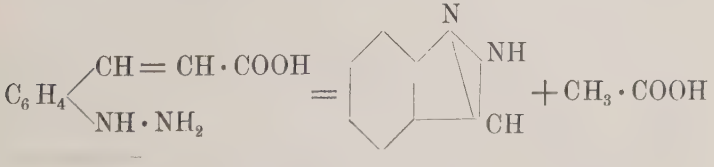
nicht, wie zu erwarten wäre, o-Amidobenzyl-p-phenetidin, sondern eine Substanz, die nach analogen Versuchen von Paal und Kreke als Indazolderivat aufgefasst werden muss:



Das auf diesem Wege erhaltene Phenetyl-Indazol wurde durch Behandeln mit HJ in Phenoyl-Indazol übergeführt:



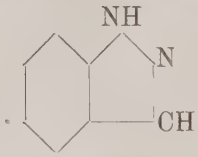
Das Indazol und die ersten Derivate desselben wurden zuerst von E. Fischer und Tafel[1]) dargestellt gelegentlich ihrer Untersuchungen über o-Hydrazinzimmtsäure. Diese geht durch Erhitzen unter Abspaltung von Essigsäure in Indazol über:



[1]) Annal. d. Ch. 227 St. 303.

Zum Beweise dieser Formel wurde Hydrazinzimmtsäure oxydirt, wobei sich Indazolessigsäure bildet. Diese geht durch Abspaltung von CO_2 in Methylindazol über; andererseits geht ihre Bromverbindung durch Oxydation in eine Monobromindazolcarbonsäure über, die bei der Behandlung mit Bromwasser CO_2 verliert und dasselbe Dibromid gibt, was durch directe Bromirung des Indazols entsteht.

Neben dem Indazol besteht noch ein Isindazol, für das folgende Constitutionsformel bewiesen wurde:



Die Abkömmlinge des Indazols lassen sich entweder durch Ersatz der H-Atome der Methin- oder Imidgrupe ableiten, während man durch Einführung verschiedener Gruppen in den Benzolkern zu anderen Derivaten gelangt.

Witt[1]), Nölting und Grandmougin kamen bei ihren Untersuchungen über o-Nitrotoluidin in jüngster Zeit ebenfalls zu Derivaten des Indazols. Durch Diazotirung und Behandeln mit Wasser gelangten sie nämlich nur dann glatt zu Nitrokresol, wenn die Diazoverbindungen im Momente ihres Entstehens durch Wasser zersetzt wurden, während sich bei Eiskühlung und nachheriger langsamer Erwärmung zum grössten Teil Nitroindazol bildete. Eigentümlich war hierbei das Verhalten der Imidgruppe, in welcher sich das H-Atom leicht durch Metall ersetzen liess. Dass die Methylgruppe des Toluidins in Reaction eingetreten sei und an der Ringschliessung teilgenommen habe, konnte leicht dadurch nachgewiesen werden, dass der neu entstandene Körper bei der Oxydation keine Säure bildet.

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXIII. 3635.

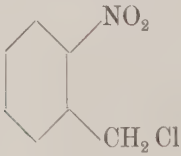
Zum ferneren Beweis der Constitution wurde das Nitroindazol reducirt und dieses durch Diazotierung und Kochen mit Alkohol in das von E. Fischer und Tafel bereits beschriebene Indazol übergeführt.

Paal und Kreeke (Privatmitteilung) stellten Phenylindazol dar durch Reduction von o-Nitrobenzylanilin und analog dieser Arbeit wurde von mir auch die Reduction bei den schon erwähnten basischen Aethern in anschliessender Arbeit versucht.

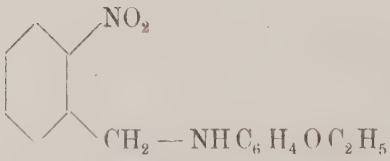
Ueber die Einwirkung von o-Nitrobenzylchlorid auf p-Phenetidin.

Aus dem salzsauren p-Phenetidin wurde die freie Base durch Behandeln der conc. wässerigen Lösung mit NaOH erhalten. Das sich abscheidende, dunkele Oel wurde mit Aether extrahirt, über Chlorcalcium getrocknet und fractionirt, wobei es als eine wasserhelle, schwer bewegliche Flüssigkeit übergeht, die sich an der Luft dunkel färbt und bei 224° siedet.

Zwei Moleküle derselben wurden in Alkohol gelöst und in einem Kolben am Rückflusskühler mit einem Molekül o-Nitrobenzylchlorid etwa 2 Stunden gekocht. Es tritt hierbei folgende Reaktion ein:



$$+ 2\,NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot O\,C_2H_5 =$$



$$+ C_6H_4 \begin{cases} O\,C_2H_5 \\ NH_2 \cdot HCl \end{cases}$$

Die sich bildende Salzsäure tritt mit dem zweiten Molekül zusammen und scheidet sich während der Reaction als salzsaures Salz in dunkelgefärbten, glitzernden Crystallen ab. Das Ende der Reaction kann man

am Verschwinden des Geruchs nach o-Nitrobenzylchlorid erkennen. Der Kolbeninhalt wurde in eine Porzellanschale gegossen und durch Kochen auf dem Wasserbade der Alkohol vertrieben, dann die Masse mit einem Ueberschuss der berechneten Menge Soda übersättigt und das so gebildete freie Phenetidin mit Wasserdämpfen übergetrieben. Das zurückbleibende dunkle Oel konnte nicht zum Krystallisiren gebracht werden, weil bei der Destillation mit Wasserdämpfen immerhin noch Spuren von Phenetidin zurückbleiben, das die Krystallisation verhindert. Man extrahirt daher die ganze Masse mit Aether und löst den Rückstand nach Abdestilliren desselben in absolutem Alkohol und setzt tropfenweise conc. HCl zu, wobei sich HCl-o-Nitrobenzylphenetidin und HCl-Phenetidin bilden, während Verunreinigungen in Lösung bleiben. Man filtrirt, wäscht mit HCl-haltigem Alkohol aus und trocknet das Salz auf Thontellern. Dann wird die Masse in Wasser gelöst und mit NH_3 in der Hitze behandelt, das sich ausscheidende Oel mit Aether extrahirt und dieser abdestillirt. Um die letzten Spuren von unverändertem Phenetidin zu entfernen, löst man das Gemisch der Basen in Essigsäure und verdünnt stark mit Wasser. Das o-Nitrobenzylphenetidin fällt als Oel aus, während essigsaures Phenetidin in Lösung bleibt. Das Oel wird mit Aether extrahirt. Nach dem Verjagen des Aethers löst man den Rückstand in Alkohol und kocht mit Tierkohle. Aus dem Filtrat scheiden sich erst nach längerer Zeit kleine orangerothe Krystalle aus, während der grösste Teil des o-Nitrobenzylphenetidins als Oel zurückbleibt.

o-Nitrobenzylphenetidin.

Ist beinahe in allen Lösungsmitteln, Wasser ausgenommen, sehr leicht löslich, so in Alkohol, Aether, Benzol, Schwefelkohlenstoff und schmilzt bei 121°.

0,1257 gr Subst. gaben bei der Verbrennung 0,3041 gr CO_2 und 0,0693 gr H_2O.

0,1882 gr Subst. gaben 17 cubc Stickstoff bei 13° und 750 mm Bar.

	Gefunden:	Berechnet:
C	65,97 %	66,17 %
H	6,13 %	5,88 %
N	10,53 %	10,29 %

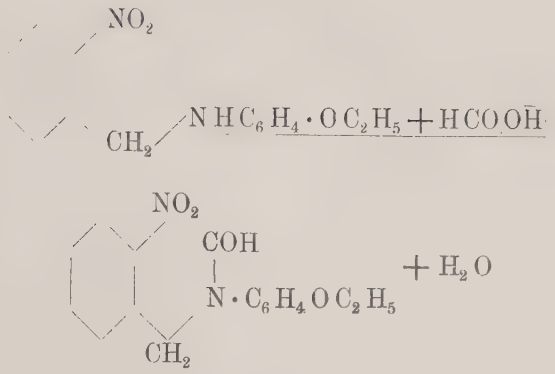
Salzsaures o-Nitrobenzylphenetidin.

o-Nitrobenzylphenetidin besitzt die Fähigkeit mit Säuren Salze zu bilden. So erhält man, wie schon erwähnt, das salzsaure Salz, wenn man die concentrirte alkoholische Lösung mit Salzsäure versetzt, wobei sofort das Salz als weisse Krystallmasse ausfällt und durch Filtriren und Auswaschen mit HCl-haltigem Alkohol und nachheriges Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol ziemlich rein gewonnen werden kann. Es ist sehr unbeständig und dissociirt schon an feuchter Luft, rasch im Wasser. Zur Analyse musste das Salz aus conc. Salzsäure umkrystallisirt werden, wobei es in weissen Nadeln ausfällt, die auf Thonteller gestrichen im Vacuum von der anhaftenden HCl befreit werden. Das Salz ist leicht löslich in säurehaltigem Alkohol und Eisessig, unlöslich in Ligroin und Benzol. Es schmilzt bei 176°.

0,2506 gr Subst. gaben 0,1148 gr AgCl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{15}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$	
11,50 % Cl	11,33 % Cl

o-Nitrobenzyl-p-phenetidin wurde mit der vierfachen Gewichtsmenge Ameisensäure vom spez. Gew. 1,2 am Rückflusskühler über freier Flamme gekocht. Die Reaction ist nach 3—4 Stunden beendet.



Der Kolbeninhalt wurde in kleinen Portionen in Wasser gegossen, wobei die Formylverbindung ölig ausfällt, aber nach längerem Reiben mit einem Glasstabe krystallinisch erstarrt. Man zerkleinert die Masse in einer Reibschale und wäscht mehrmals mit Wasser aus, um die überschüssige Ameisensäure zu entfernen. Nach dem Trocknen löst man in absolutem Alkohol und beschleunigt durch Reiben mit einem Glasstabe die Krystallisation, wobei die Formylverbindung in kleinen, schwach gelb gefärbten Krystallen ausfällt, die Verunreinigungen hingegen in Lösung gehen.

o-Nitrobenzylformyl-p-Phenetidin

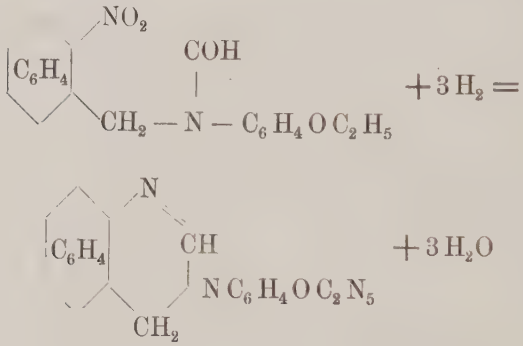
lässt sich aus absolutem Alkohol durch langsames Auskrystallisiren in ziemlich grossen Krystallen gewinnen, die bei 96° schmelzen. Es ist leicht löslich in Eisessig, Benzol, Schwefelkohlenstoff; schwer löslich in Chloroform und in Aether.

0,2582 gr Subst. gaben 0,6094 gr CO_2 und 0,1301 gr H_2O.

0,1472 gr Subst. gaben 13 cubc Stickstoff bei 21° und 726 Bar.

	Gefunden für: $C_{16}H_{16}O_4N_2$	Berechnet:
C	64,36%	64%
H	5,59%	5,33%
N	9,59%	9,30%

o-Nitrobenzyl-formyl p-Phenetidin wurde in Alkohol gelöst und die zur Reduction berechnete Menge granulirtes Zinn zur Lösung zugesetzt. Man erwärmt am Rückflusskühler und setzt allmählich conc. Salzsäure zu, wobei eine ziemlich heftige Reaction eintritt. Nach beendigter Reduction filtrirte man den Kolbeninhalt vom unverändert gebliebenen Zinn in der Wärme ab, worauf nach einiger Zeit das gebildete Zinn-Doppelsalz aus der Lösung auskrystallisirt. Die Reaction verläuft folgendermaassen:



Zinndoppelsalz des γ-Phenetyl-δ-Dihydrochinazolin.

Krystallisirt aus Essigäther in hellbraunen nierenförmigen Gebilden und schmilzt bei 132°. Es ist leicht löslich in heissem Wasser und Alkohol, sehr schwer löslich in kaltem Wasser. Zur Zinnbestimmung wurde es in heissem Wasser gelöst, in der Wärme Schwefelwasser-

stoff eingeleitet und das gefällte Schwefelzinn als SnO_2 durch Glühen vor dem Gebläse bestimmt.

0,1930 gr Subst. gaben 0,0610 gr SnO_2.
0,9627 gr Subst. gaben 0,8816 gr AgCl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{16}H_{16}N_2O \cdot HClSnCl_2$	
24,97 % Sn	24,81 % Sn
22,30 % Sn	22,65 % Cl

Die Reduction wurde auch mit Zinnchlorür und Salzsäure versucht. Es wurde hierzu die berechnete Menge Zinn in einem Ueberschusse von Salzsäure aufgelöst, die Lösung mit absolutem Alkohol versetzt und dazu die in Alkohol gelöste Formylverbindung zugesetzt. Nach kurzer Zeit tritt eine sehr heftige Reaction ein, die nach etwa einer Stunde beendet ist. Diese Methode der Reduction gab jedoch eine so geringe Ausbeute, dass von ihr abgesehen werden musste.

γ-Phenetyl-δ-Dihydrochinazolin.

Das getrocknete Zinndoppelsalz wurde in Wasser suspendirt, die Lösung alkalisch gemacht und ein grösserer Ueberschuss von $(NH_4)_2S$ zugesetzt. Man lässt einige Stunden verschlossen stehen und schüttelt hierbei den Kolbeninhalt öfters um. Nach Ablauf dieser Zeit ist die Zersetzung des Zinndoppelsalzes vor sich gegangen; man filtrirt, wäscht so lange aus, bis das Filtrat klar abläuft und trocknet den Niederschlag. Die freie Base wurde mit heissem Alkohol extrahirt und nach Abdestilliren desselben der Rückstand mit Aether aufgenommen. Nach teilweisem Abdestilliren des Aethers bleibt die Dihydrobase in grossen, schwach gelb gefärbten Tafeln zurück, die bei 109° schmelzen. Sie ist

in beinahe allen Lösungsmitteln leicht löslich, so in Alkohol, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Chloroform etc.

0,1805 gr Subst. gaben 0,5025 gr CO_2 und 0,1042 gr H_2O.

0,0924 gr Subst. gaben 9 cubc N bei 16° und 746 Bar.

	Berechnet für:	Gefunden:
	$C_{16}H_{16}N_2O$	
C	76,19 %	75,94 %
H	6,35 %	6,41 %
N	11,11 %	11,14 %

Krystallisirt man die Base aus verdünntem Alkohol, so kommt sie aus dieser Lösung in grossen Nadelbüscheln heraus, die das Wasser erst beim Trocknen im Exsikator verlieren.

Salzsaures Phenetyldihydrochinazolin

wurde entweder aus dem Zinndoppelsalz oder der Dihydrobase selbst gewonnen. Aus ersterem erhält man es durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die verdünnte alkoholische Lösung in der Wärme. Durch Eindampfen des Filtrats vom Schwefelzinn konnte das Salz gewonnen werden. Aus der freien Base erhält man es durch Lösen derselben in Salzsäure bis zur sauren Reaction. Nach einiger Zeit krystallisirt es in farblosen Nadeln, die sich zu Büscheln gruppiren. Es ist mässig löslich in Wasser, leicht in Alkohol, unlöslich in Aether und Benzol. Der Schmelzpunkt liegt bei 207°.

0,1828 gr Subst. gaben 0,0875 gr Ag Cl.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{16}H_{16}O_2O \cdot HCl$	
12,30 % Cl	11,84 %

Oxalsaures Phenetyldihydrochinazolin.

1 gr Base wurde in absolutem Alkohol gelöst und dieselbe Gewichtsmenge Oxalsäure in der Wärme zugesetzt. Beim Erkalten der Lösung krystallisirt das Salz in prächtigen, grossen, schwach rötlich gefärbten Nadeln, die zu Büscheln gruppirt sind, aus. Aus der Mutterlauge wurde der Rest des darin befindlichen Salzes durch Verdünnen mit Aether gewonnen. Es ist leicht löslich in heissem Wasser und verdünntem Alkohol, dagegen sehr schwer löslich in absolutem Alkohol.

Das Salz krystallisirt aus der wässerigen Lösung mit einem Molekül Krystallwasser.

Der Schmelzpunkt des bei 100° getrockneten Salzes liegt bei 162°.

0,1348 gr Subst. gaben 0,2952 gr CO_2 und 0,0623 gr H_2O.

0,1397 gr Subst. gaben $9^1/_2$ cubc N bei 16° und 747 Bar.

	Berechnet für:	Gefunden:
	$C_{16}H_{16}N_2O \cdot C_2H_2O_4 + H_2O$	
C	60,00 %	59,69 %
H	5,55 %	5,28 %
N	7,77 %	7,78 %

Wasserbestimmung:

0,2708 gr Subst. enthielten 0,0139 gr H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
5,00 % H_2O	5,13 % H_2O

Pikrinsaures Phenetyldihydrochinazolin.

Die Base wurde in Alkohol gelöst und in der Wärme mit einem Ueberschuss Pikrinsäure, ebenfalls in Alkohol gelöst, versetzt. Sofort scheidet sich das entstandene Salz als dichter, voluminöser Niederschlag ab,

der durch Zusatz von Wasser und Alkohol gelöst und in der Wärme filtrirt wird. Nach einiger Zeit scheidet sich das Salz aus der Lösung aus. Zur Analyse wurde es in wenig Eisessig, in dem es sehr löslich ist, gelöst. Es krystallisirt nach einiger Zeit aus dieser Lösung in kleinen, schwach gelb gefärbten Nadeln aus. Es wurde filtrirt und der Niederschlag mit Aether gewaschen. Beim Trocknen auf 120° verliert es dann die letzten Spuren der anhaftenden Essigsäure. Es ist mässig löslich in heissem Wasser, ebenso in verdünntem heissem Alkohol, schwer löslich in Benzol. Es schmilzt bei 194°.

0,1793 gr Subst. gaben 23,4 cubc N bei 18° und 738 mm Bar.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{16}H_{16}N_2O \cdot C_2H_2(NO_2)_3OH$	
14,55 % N	14,63 % N

Platindoppelsalz des Phenetyldihydrochinazolin.

Die Base wurde in conc. HCl gelöst, erwärmt und dazu die heisse Lösung von Platinchlorid in Wasser zugesetzt. Sofort scheidet sich das in Wasser unlösliche Platindoppelsalz als krystallinischer Niederschlag ab. Dieser wurde durch Zusatz von HCl und Alkohol in Lösung gebracht und filtrirt. Beim Erkalten scheidet sich das Salz in goldgelben Blättchen aus der Lösung ab. Es ist in Eisessig, Benzol, kaltem und heissem Wasser unlöslich, löst sich dagegen leicht auf in stark säurehaltigem Wasser und Alkohol. Der Schmelzpunkt liegt bei 206°.

0,1302 gr Subst. gaben beim Glühen 0,0275 gr Pt.

Berechnet für:	Gefunden:
$(C_{16}H_{16}N_2O \cdot HCl)_2PtCl_4$	
Pt 21,27 %	21,12 %

Golddoppelsalz des Phenetyldihydrochinazolin.

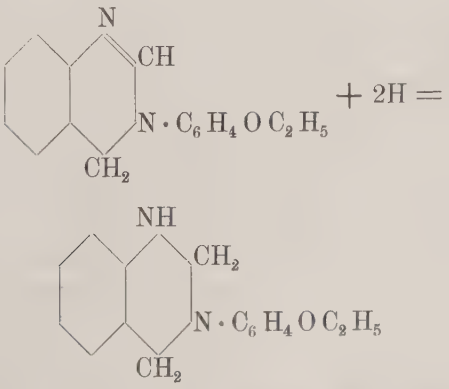
Dasselbe wurde, wie das Platindoppelsalz, durch Behandeln mit HCl und Zugabe einer wässerigen Lösung von Goldchlorid erhalten. Es scheidet sich nach einiger Zeit aus der Lösung in langen, rotgelben Nadeln aus. Wie das Platindoppelsalz ist es in den meisten gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich und schmilzt bei 179°.

0,0798 gr Subst. gaben beim Glühen 0,0267 gr Au.

	Berechnet für:	Gefunden:
$C_{16}H_{16}N_2O \cdot HCl \cdot AuCl_3$		
Au	33,17 %	33,45 %

Tetrahydrophenetylchinazolin.

Phenetyldihydrochinazolin vermag in alkoholischer Lösung durch Reduktion mit metallischem Natrium zwei Atome Wasserstoff aufzunehmen, wobei die doppelte Bildung in die einfache übergeht:



Man löst zu diesem Zwecke die Dihydrobase in wenig absolutem Alkohol und fügt allmählich die dreifache Gewichtsmenge met. Natrium hinzu. Es scheidet

sich Natriumäthylat ab, doch darf man nicht früher mit Alkohol verdünnen, bis keine Wasserstoff-Entwicklung mehr eintritt. In verdünnten Lösungen tritt die Reduction nicht ein. Der Kolbeninhalt wurde in viel H_2O gegossen und dann nach dem Abfiltriren auf Thontellern getrocknet. Löst man darauf in absolutem Aether in der Wärme und filtrirt, so scheidet sich beim Verdunsten des Aethers die Tetrahydrobase in perlmutterglänzenden, schwach gelblich gefärbten Blättchen ab. Der Schmelzpunkt liegt bei 124° Die Tetrahydrobase ist in beinahe allen Lösungsmitteln, Wasser ausgenommen, leicht löslich.

0,1168 gr Subst. gaben 0,3246 gr CO_2 und 0,0734 gr H_2O.

1,1660 gr gaben 16 cubc N bei 15° und 748 Bar.

	Berechnet für: $C_{16}H_{18}N_2O$	Gefunden:
C	75,79 %	75,59 %
H	7,06 %	7,08 %
N	11,00 %	11,05 %

Zur Darstellung des salzsauren Salzes wurde die freie Base in Alkohol gelöst und mit conc. Salzsäure versetzt. Beim Verdunsten des Alkohols scheidet sich ein rotes Oel aus, das nicht zum Krystallisiren gebracht werden konnte. Man löste daher die Base in Aether und leitete in diese Lösung gasförmige Salzsäure ein. Hierbei fällt das salzsaure Salz zunächst in Flocken aus, die sich aber nach und nach zusammenballen und, an die Luft gebracht, sofort verharzen. Ebenso war es nicht möglich, das oxalsaure oder pikrinsaure Salz darzustellen. Beim Versetzen der salzsauren Lösung der Base mit Platinchlorid oder Goldchlorid fällt zwar ein amorpher Niederschlag aus, doch ist derselbe in keinem Lösungsmittel löslich und konnte daher nicht zum Krystallisiren gebracht werden. Die Salze und

Doppelsalze der Tetrahydrobase oxydiren sich sehr leicht an der Luft und können daher nicht in reinem Zustande dargestellt werden. Zur Azetylirung wurde die Base mit der dreifachen Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid am Steigrohr etwa eine Stunde erwärmt. Darauf versetzte man mit dem 6fachen Volumen Wasser und zur Entfernung des Essigsäureanhydrits mit Pottasche. Nach einigen Tagen schied sich ein Oel aus, das mit Aether extrahirt wurde. Beim Verdunsten desselben krystallisirten kleine Täfelchen, die aber an der Luft zerfliessen.

p-Oxyphenyldihydrochinazolin.

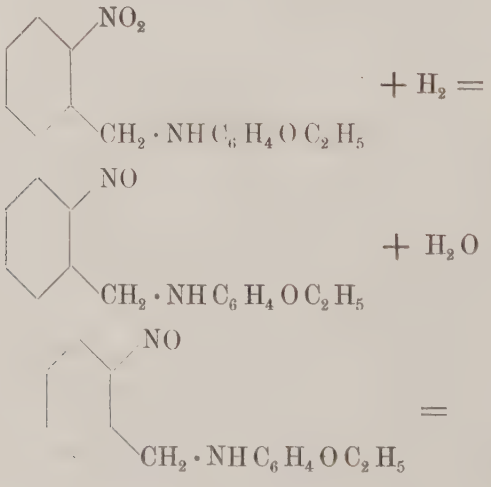
Zur Abspaltung der Aethergruppe wurde die Dihydrobase mit starker Jodwasserstoff-Säure und etwas amorphem Phosphor 2—3 Stunden gekocht. Beim Erkalten scheidet sich das jodwasserstoffsaure Salz des Phenols aus der Lösung in schimmernden Blättchen ab. Das Salz wurde mit Wasser versetzt und tropfenweise in der Kälte NaOH zugegeben, bis es völlig in Lösung gegangen war. Man filtrirt vom Phosphor ab und setzt tropfenweise Essigsäure zu, wobei das freie Phenol ausfällt, aber sofort wieder in Lösung geht, wenn man einen geringen Ueberschuss von Säure zusetzt. Man filtrirt, wäscht mit Wasser nach und trocknet das so erhaltene Oxyphenyl-Dihydrochinazolin. Es ist sehr lichtempfindlich und bräunt sich sehr bald beim Stehen an der Luft. Löst man es in absolutem Alkohol und setzt bis zur Trübung Ligroin zu, so fällt es zunächst in weissen, schimmernden Blättchen aus, die sich aber nach und nach dunkel färben. Im Alkohol ist es ziemlich schwer löslich und lässt sich aus diesem durch Verdünnen mit Wasser in kleinen, braunen Blättchen gewinnen. Der Schmelzpunkt liegt bei 223°. In den meisten anderen

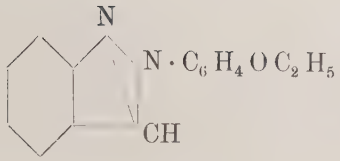
Lösungsmitteln ist es ziemlich schwer löslich. Die Verbrennungsanalyse ergab zu wenig Kohlenstoff. Eine qualitative Prüfung zeigt, dass die Verbindung jodhaltig sei. Zu einer vollständigen Reinigung der Base reichte leider das vorhandene Material nicht mehr aus.

Indazolsynthesen.

Die aus dem salzsauren o-Nitrobenzyl-p-Phenetidin durch Behandeln mit Aether rein dargestellte Base wurde in einem ziemlich geräumigen Kolben in Alkohol gelöst und nach und nach mit einem Ueberschuss von Zinn und HCl reducirt. Die anfangs dunkle Lösung wird immer heller und bezeichnet so den Endpunkt der Reduction. Der Kolbeninhalt wird in der Hitze vom unveränderten Zinn abfiltrirt, wobei sich nach einiger Zeit das Zinndoppelsalz des Indazols in prächtigen, schwach gelb gefärbten Krystallen abscheidet.

Die Reaction verläuft wohl so, dass zunächst die NO_2- zur NO-Gruppe reducirt wird und diese dann unter Austritt von H_2O die Ringschliessung bewirkt:





Zinndoppelsalz des Phenetylindazols.

Krystallisirt, wie schon erwähnt, aus dem Reductionsprodukt nach einiger Zeit in gelblichen Tafeln, zersetzt sich bereits an der Luft, sehr schnell in Wasser. Wegen der grossen Unbeständigkeit konnte man durch die Analyse zu keinem stimmenden Resultate gelangen. Der Schmelzpunkt liegt bei 138°.

β-Phenetyl-Indazol.

Die freie Base wird aus dem Zinndoppelsalz durch längeres Kochen mit Wasser gewonnen, wobei völlige Dissociation eintritt. Während des Kochens scheidet sie sich in weissen, krystallinischen Flocken ab, die abfiltrirt und aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt wurden. Aus der alkoholischen Lösung krystallisirt der Körper in perlmutterglänzenden Blättchen. Der Schmelzpunkt liegt bei 118°. Es ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Benzol. Aus Letzterem kann das Indazol durch Verdünnen mit Ligroin in kleinen, prismenartigen Crystallen gewonnen werden.

0,1886 gr Subst. gaben 0,1016 gr H_2O und 0,5238 gr CO_2.

0,2039 gr Subst. gaben bei 18° und 733 Bar. 21,5 cubc. N.

	Berechnet für: $C_{15}H_{14}N_2O$	Gefunden:
C	75,63 %	75,74 %
H	5,88 %	5,98 %
N	11,76 %	11,73 %

β-Oxyphenylindazol.

Zur Abspaltung der Aethylgruppe wurden 4 gr Base mit 50 gr conc. Jddwasserstoffsäure und etwa einer Messerspitze amorphem Phosphor am Steigrohr bis zum Verschwinden des Geruchs nach Jodäthyl gekocht. Beim Erkalten scheidet sich das Jodhydrat des Phenols in prächtigen, goldgelben Blättchen ab, die den ganzen Kolbeninhalt erfüllen. Dieses Salz ist jedoch sehr unbeständig und dissociirt bereits an der Luft, wobei es sich tief violett färbt. Es musste daher von einer quantitativen Jodbestimmung abgesehen werden, dagegen wurde das Vorhandensein desselben qualitativ nachgewiesen. Es schmilzt über 200° unter Zersetzung.

Zur Darstellung des freien Phenols wurde der Kolbeninhalt mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt, dann mit Alkali bis zur basischen Reaction vermischt und die Lösung filtrirt, um Verunreinigungen und den Phosphor zu entfernen. Hierauf wurde unter sorgfältigem Abkühlen tropfenweise Essigsäure zugesetzt, weil sonst das sich bildende Phenol in dicken Klumpen ausfällt. Gebraucht man diese Vorsicht, so scheidet sich der neue Körper als weisser voluminöser Niederschlag ab. Die Essigsäure wird sehr vorsichtig zugesetzt, da sich sonst der Niederschlag bei einem Ueberschuss von Säure wieder auflöst. Man filtrirt, wäscht mit Wasser und trocknet den Niederschlag. Löst man denselben in absolutem Alkohol und setzt in der Wärme bis zur Trübung Wasser zu, so krystallisirt das Phenol in centimeterlangen Spiessen aus, die zu Bündeln vereinigt sind.

Aus Eisessig erhält man es in kleinen, schimmernden Blättchen. In Aether ist es sehr schwer löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 195°.

0,2293 gr Subst. gaben 0,6224 gr CO_2 und 0,1010 gr H_2O:

	Berechnet für: $C_{13}H_{10}N_2O$	Gefunden:
C	74,28 %	74,02 %
H	4,76 %	4,89 %

Ueber Einwirkung von o-Nitrobenzylchlorid auf p-Anisidin.

Wegen der leichten Löslichkeit des p-Anisidins in Wasser muss das salzsaure Salz in sehr conc. Lösungen mit Aetznatron gefällt werden. Nach einigem Stehen fällt die Base als gelbbraune Krystallmasse aus. Aus der Mutterlauge erhält man in Lösung gegangene Base durch Extrahiren mit Aether.

Das getrocknete p-Anisidin (2 Molek.) wurde in absolutem Alkohol gelöst und mit der berechneten Menge o-Nitrobenzylchlorid (1 Molek.) einige Stunden am Rückflusskühler erwärmt. Nach Abdestilliren des Alkohols wird die zurückbleibende ölige Flüssigkeit mit Na_2CO_3 übersättigt und das frei gewordene p-Anisidin mit Wasserdämpfen übergetrieben. Da das zurückbleibende Oel sehr schwierig zu einer festen Masse erstarrt, so kann man aus ihm das o-Nitrobenzylanisidin folgendermassen erhalten: Man versetzt mit conc. Salzsäure, wobei nach kurzer Zeit das ganze Oel zu einer festen Masse erstarrt. Nach dem Trocknen und Zerkleinern behandelt man mit Benzol. Die freie Base geht in Lösung, während das HCl-Salz ungelöst zurückbleibt. Aus dem Benzol krystallisirt beim Verdunsten der Lösung die Base aus.

o-Nitrobenzyl-p-Anisidin.

Krystallisirt in kleinen, gelben Säulen; ist leicht löslich in Benzol, Aether, Eisessig, schwerer in Alkohol und Ligroin und schmilzt bei 134°.

0,1974 gr Subst. gaben 0,4684 gr CO_2 und 0,0957 gr H_2O.

0,1268 gr Subst. gaben 12,4 cubc N bei 19° und 740 mm Bar.

	Berechnet für: $C_{14}H_{14}N_2O_3$	Gefunden:
C	65,11 %	64,71 %
H	5,42 %	5,38 %
N	10,92 %	10,85 %

Salzsaures o-Nitrobenzylanisidin.

Wird aus der alkoholischen Lösung der Base durch Zusatz von conc. HCl gewonnen und bildet aus Eisessig umkrystallisirt kleine farblose Nadeln, die bei 185° schmelzen. Es ist gegen Wasser beständiger als die entsprechende Phenetylverbindung. In den meisten Lösungsmitteln ist es unlöslich.

0,2706 gr Subst. gaben 0,1339 gr AgCl.

Berechnet für: $C_{14}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$	Gefunden:
12,05 % Cl	12,23 % Cl.

o-Nitrobenzyl-p-formanisidin.

Das umkrystallisirte o-Nitrobenzylanisidin wurde mit der vierfachen Menge Ameisensäure etwa 2—3 Stunden gekocht. Lässt man etwa einen Tag stehen,

so krystallisiren bereits aus der Lösung Blättchen der Formylverbindung. Um aber eine quantitative Ausbeute zu erhalten, muss man mit Wasser versetzen und die überstehende Flüssigkeit von dem sich bildenden Oel mehrmals abgiessen. Durch Behandeln mit Alkohol gelingt es, das Oel in eine Krystallmasse zu verwandeln. Man filtrirt, wäscht mit Wasser aus und reinigt die Substanz durch Umkrystallisiren. Sie krystallisirt aus Schwefelkohlenstoff in grossen Nadelbüscheln, ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig, Aether und schmilzt bei 69°.

0,0992 gr Subst. gaben bei 21° und 741 mm Bar. 9,2 cbcm N.

	Gefunden für:	Berechnet:
	$C_{15}H_{14}N_2O_2$	
N	10,28 %	9,78 %

o-Nitrobenzylformylanisidin wurde in derselben Weise wie das Phenetidinderivat mit der berechneten Menge Zinn und Salzsäure in alkoholischer Lösung reducirt. Aus der Reductionsflüssigkeit krystallisirte beim Erkalten das Zinndoppelsalz aus.

Zinndoppelsalz des Anisyldihydrochinazolin.

Es wird von der alkoholischen Lösung abfiltrirt und lässt sich aus verdünntem Alhohol in kleinen, beinahe farblosen Blättchen erhalten. Es ist unlöslich in Essigäther, CS^2, löslich in heissem Wasser, Eisessig und Alkohol. Es schmilzt bei 128°. Aus ihm wurde die freie Base durch Behandeln mit $(NH_4)_2S$ und nachheriges Extrahiren mit Alkohol gewonnen.

Anisyldihydrochinazolin

wurde daraus durch Verdünnen mit Wasser gewonnen. Aus Aether krystallisirt es in kleinen Blättchen, die

bei 96° schmelzen und sich in den meisten Lösungsmitteln leicht lösen.

0,1497 gr Subst. gaben bei 24° und 739 mm Bar· 16,2 cbcm N.

0,1308 gr Subst. gaben 0,3643 gr CO_2 und 0,0706 gr H_2O.

	Berechnet für: $C_{15}H_{13}N_2O$	Gefunden:
C	75,63 %	75,95 %
H	5,88 %	5,99 %
N	11,79 %	11,85 %